Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2012-34

d-phénothrine

(also available in English)

Le 21 décembre 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-34F (publication imprimée)
H113-9/2012-34F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la d-phénothrine 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que la d-phénothrine? 2
Considérations relatives à la santé 3
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesure de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active 7
1.1 Description de la matière active 7
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales 7
1.3 Mode d'emploi 9
1.4 Mode d'action 9
2.0 Méthodes d'analyse 10
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 10
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Sommaire toxicologique 10
3.1.1 Déclarations d'incidents 14
3.1.2 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 15
3.2 Dose aiguë de référence 16
3.3 Dose journalière admissible 16
3.5.1 Critères d'effet toxicologique 17
3.5.2 Exposition professionnelle et risques connexes 18
3.5.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes 18
4.0 Effets sur l'environnement 22
5.0 Valeur 22
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 22
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 23
5.2 Durabilité 23
5.2.1 Recensement des produits de remplacement 23
5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 23
5.2.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance 23
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 24
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 24
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 24
7.0 Résumé 25
7.1 Santé et sécurité humaines 25
7.2 Risques pour l'environnement 26
7.3 Valeur 26

8.0 Décision d'homologation proposée 26
Liste des abréviations 27
Annexe I Tableaux et figures 29
Tableau 1 Profil de toxicité des préparations commerciales Hartz contenant de la d-phénothrine (produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro) 29
Tableau 2 Profil de toxicité de la d-phénothrine 30
Tableau 3 Critères d'effet toxicologique de l'évaluation des risques pour la santé découlant de la d-phénothrine 37
Tableau 4 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 de la politique 37
Tableau 5 Solutions de remplacement homologuées au Canada pour lutter contre les puces et les tiques et/ou les moustiques chez le chien 38
Tableau 6 Décisions relatives aux allégations d'utilisation (sur l'étiquette des produits) proposées par le demandeur 39

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la d-phénothrine

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète pour la vente et l'utilisation de Sumithrin de qualité technique (qui contient la matière active d-phénothrine) et de huit préparations commerciales à usage domestique. Quatre de ces préparations contiennent de la d-phénothrine, soit les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg, et quatre autres associent les matières actives s-méthoprène et d-phénothrine, soit les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg. Les huit préparations commerciales sont des produits à application localisée pour supprimer les puces et les tiques ainsi que pour réduire les morsures de moustiques.

Bien que, au Canada, l'homologation complète ait été accordée à la d-phénothrine, la présente demande porte sur une extension de son profil d'emploi aux animaux familiers (catégorie d'utilisation n° 24). En ce qui concerne le s-méthoprène, il est déjà homologué au Canada pour utilisation sur les animaux familiers.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, ces produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de la d-phénothrine et des préparations commerciales Hartz.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits en question ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige

[1] « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions sur les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision quant à l'homologation de la d-phénothrine, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] sur la d-phénothrine, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la d-phénothrine?

La d-phénothrine est un pyréthroïde qui agit en stimulant le système nerveux afin de prolonger la durée normale d'ouverture des canaux sodiques de l'insecte, ce qui cause sa paralysie et, ultimement, sa mort.

Dans les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots de la gamme de produits Hartz UltraGuard Pro, la matière active combinée à la d-phénothrine, le s-méthoprène, est un régulateur de la croissance des insectes qui agit en imitant l'action de l'hormone juvénile afin de maintenir l'insecte dans un état d'immaturité qui, au final, cause la mort de cet insecte.

---

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la d-phénothrine peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la d-phénothrine nuise à la santé humaine si elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une exposition à la d-phénothrine (Sumithrin de qualité technique) est possible au cours de la manipulation et de l'application des préparations commerciales. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles à l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé de divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et déterminent la concentration à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque des produits contenant des pesticides sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique d-phénothrine a causé une légère toxicité aiguë par inhalation; c'est pourquoi les mots indicateurs de danger « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette. La d-phénothrine a occasionné une faible toxicité aiguë par voies orale et cutanée ainsi qu'une irritation oculaire minime, mais aucune irritation ni réaction allergique cutanée.

Les préparations commerciales antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro ont exercé une faible toxicité aiguë par voies orale et cutanée chez les animaux de laboratoire. Elles n'ont pas causé d'irritation oculaire ni d'irritation ou de réaction allergique cutanée. Leur administration à des chiens adultes et à de jeunes chiens n'a entraîné aucun effet à des doses dépassant largement celles précisées sur l'étiquette des produits.

Dans les études, rien n'indique que la d-phénothrine soit potentiellement génotoxique ou cancérogène. Même si cette substance exerce son action sur le système nerveux, peu d'effets neurotoxiques ont été observés. En outre, rien n'indique que la d-phénothrine puisse endommager le système immunitaire ou altérer la capacité de reproduction. Des effets sur la santé d'animaux exposés à des doses répétées de d-phénothrine ont toutefois été observés, notamment sur le foie, les surrénales et les reins.

Administrée à des rates gravides ou allaitantes, la d-phénothrine a causé une diminution légère et passagère du poids corporel chez les petits, à des doses non toxiques pour les mères. Il semble donc que les petits soient légèrement plus sensibles à la d-phénothrine que les animaux adultes.

Des effets sur le développement du fœtus (malformations) ont également été observés après l'administration de d-phénothrine à des lapines gravides. Ces effets sont survenus à des doses également toxiques pour les mères.

L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Risques liés aux utilisations en milieu résidentiel et en milieux autres que professionnels

Les risques liés aux utilisations en milieu résidentiel ne sont pas préoccupants lorsque les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette.

Les adultes et les adolescents peuvent être exposés à la d-phénothrine au cours de la manipulation des préparations commerciales et par contact direct avec des résidus de d-phénothrine présents sur la peau. Les adultes, les adolescents et les enfants peuvent aussi être exposés à de la d-phénothrine par contact cutané direct avec des animaux traités. En outre, les enfants peuvent ingérer des résidus de d-phénothrine en portant la main à la bouche après avoir touché des chiens traités.

Les expositions en milieu résidentiel aux préparations commerciales (pendant et après le traitement) ne devraient pas entraîner de risques inacceptables lorsque ces produits sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette. Les mises en garde et les mesures d'hygiène figurant sur l'étiquette protègent adéquatement les personnes contre tout risque inutile découlant d'une exposition, pendant ou après le traitement.

Risques professionnels liés à la manipulation des produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro

Aucune évaluation des risques professionnels liés aux produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard n'a été réalisée parce que ce sont des produits à usage domestique.

Aucune évaluation des risques professionnels n'a été effectuée.

Quant à l'exposition occasionnelle, elle devrait être largement inférieure à celle des travailleurs, autrement dit, négligeable. Les risques pour la santé liés à une exposition occasionnelle ne sont donc pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Aucune évaluation des risques environnementaux n'est requise pour les demandes d'homologation de produits utilisés comme traitement localisé sur des animaux familiers puisqu'ils n'entraînent qu'une exposition minime de l'environnement.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur des produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro?

Les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro sont utilisés en traitement localisé pour supprimer les puces et les tiques ainsi que pour réduire les morsures de moustiques pendant une période maximale de 30 jours, chez les chiens et les chiots de plus de 12 semaines.

Les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots suppriment les puces et les tiques et réduisent les morsures de moustiques pendant une période maximale de 30 jours, chez les chiens et les chiots de plus de 12 semaines. Ces produits n'agissent que sur les puces adultes. La gamme Hartz UltraGuard regroupe quatre produits formulés en fonction de la catégorie de poids de l'animal (de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou plus de 28 kg).

Les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots sont destinés à supprimer les puces et les tiques ainsi qu'à réduire les morsures de moustiques pendant une période maximale de 30 jours, chez les chiens et les chiots de plus de 12 semaines. Outre le fait que ces produits permettent de supprimer les puces adultes au moyen de la d-phénothrine, ils renferment un régulateur de la croissance des insectes, le s-méthoprène, qui détruit également les œufs et les larves de puces. Sans cette matière active, le produit n'aurait d'effet que sur des puces adultes. La gamme Hartz UltraGuard Pro regroupe quatre produits formulés en fonction de la catégorie de poids de l'animal (de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou plus de 28 kg).

Mesure de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués fournissent un mode d'emploi qui comprend notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur les étiquettes des quatre préparations commerciales antipuces et antitiques pour chiens et chiots de chacune des gammes de produits Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro, afin de réduire les risques relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les mots indicateurs de danger « ATTENTION – POISON » doivent figurer sur l'étiquette des produits.

Sous la rubrique MISES EN GARDE, les étiquettes des préparations commerciales devront inclure, outre les énoncés « Cause une irritation oculaire modérée » et « Éviter tout contact avec les yeux ou les vêtements », un énoncé indiquant de « Se laver les mains (et toute autre partie du corps exposée au produit) à fond avec de l'eau et du savon après avoir manipulé ou appliqué le produit et avant de manger, de boire, de mâcher de la gomme ou de fumer ».

L'exposition par inhalation n'est pas préoccupante étant donné que ces produits sont des préparations liquides et qu'ils sont appliqués en petites quantités.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision concernant l'homologation de la d-phénothrine, l'ARLA examinera tous les commentaires transmis par le public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications aux coordonnées en page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document concernant la décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision et les motifs qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

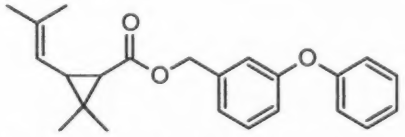
Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de la d-phénothrine, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique ci-jointe). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

1.1 Description de la matière active

Matière active	d-phénothrine
Utilité	Insecticide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*SR*)-2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)cyclopropanecarboxylate de 3-phénoxybenzyle
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	(3-phenoxyphenyl)methyl (1*R*)-*cis-trans*-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl) cyclopropanecarboxylate
Numéro CAS	26002-80-2 (pour le mélange racémique)
Formule moléculaire	$C_{23}H_{26}O_3$
Masse moléculaire	350,46 g/mol
Formule développée	 (formule racémique ci-contre)
Pureté de la matière active	96,6 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique : Sumithrin de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Jaune à brun jaune
Odeur	Légère
Plage de fusion	Ne s'applique pas, car le produit est un liquide
Point ou plage d'ébullition	> 290 °C
Masse volumique	1,06 g/ml (à 20 °C)
Pression de vapeur (à 20 °C)	0,0187 mPa
Spectre d'absorption ultraviolet-visible	λ_{max} à 273 et 279 nm

Propriété	Résultat
Solubilité dans l'eau (à 20 °C)	< 9,7 µg/L (à 25 °C)
Solubilité dans des solvants organiques à 25 °C (g/100 ml)	Solvant — Solubilité (mg/L) hexane — 4,96 méthanol — 5,0
Coefficient de partage *n*-octanol–eau (K_{oc})	log K_{oc} = 6,01
Constante de dissociation (pK_a)	Ne s'applique pas, car le produit ne contient aucun groupement dissociable.
Stabilité (température, métaux)	Le produit est hydrolysé par les alcalis.

Préparations commerciales : Produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots

Propriété	Résultat
Couleur	Ambre à ambre pâle
Odeur	Odeur de solvant
État physique	Solution
Type de formulation	Solution
Garantie	d-phénothrine à 85,7 % (*S*)-méthoprène à 2,3 %
Description du contenant	Tubes en polyéthylène haute densité (PEHD) et en poly(téréphtalate d'éthylène) (PET) de 1,1 à 5,9 ml
Masse volumique	1,035 g/ml (à 25 °C)
pH	7,1
Potentiel oxydant ou réducteur	Le produit n'a pas de propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 12 mois à la température ambiante (à 25 °C)
Caractéristiques de corrosion	Aucun signe de corrosion observé après 12 mois d'entreposage à la température ambiante (à 25 °C)
Explosibilité	Le produit ne présente pas de risque d'explosion dans des conditions normales d'utilisation.

Préparations commerciales : Produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots

Propriété	Résultat
Couleur	Ambre à ambre pâle
Odeur	Odeur de solvant
État physique	Solution
Type de formulation	Solution
Garantie	d-phénothrine à 85,7 % (*S*)-méthoprène à 2,3 %
Description du contenant	Tubes en PEHD et en PET de 1,1 à 5,9 ml
Masse volumique	1,035 g/ml (à 25 °C)
pH (dispersion aqueuse à 1 %)	6,9
Potentiel oxydant ou réducteur	Le produit n'a pas de propriétés oxydantes ou réductrices.
Stabilité à l'entreposage	Stable pendant 12 mois à la température ambiante (à 25 °C)
Caractéristiques de corrosion	Aucun signe de corrosion observé après 12 mois d'entreposage à la température ambiante (à 25 °C)
Explosibilité	Le produit ne présente pas de risque d'explosion dans des conditions normales d'utilisation.

1.3 Mode d'emploi

Les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots des gammes de produits Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro suppriment les puces (adultes) et les tiques (adultes) et réduisent les morsures d'insectes chez les chiens et les chiots de plus de 12 semaines, pendant une période maximale de 30 jours. En outre, la gamme de produits Hartz UltraGuard Pro contient du s-méthoprène, qui agit en supprimant les œufs et les larves de puces. Les deux gammes de produits sont vendues sous forme de doses préemballées dans des tubes, dont le contenu est appliqué en partant de la nuque jusqu'au bout de la queue de l'animal. Le traitement peut être répété tous les mois. Les doses sont les mêmes pour les deux gammes de produits : i) 0,56 ml pour un chien de 2,5 à 6 kg, ii) 1,3 ml pour un chien de 6 à 14 kg, iii) 4,1 ml pour un chien de 14 à 28 kg et iv) 5,9 ml pour un chien de plus de 28 kg. Pour obtenir des précisions à ce sujet, consultez l'étiquette des produits.

1.4 Mode d'action

La d-phénothrine est un pyréthroïde qui agit en stimulant le système nerveux afin de prolonger la durée normale d'ouverture des canaux sodiques de l'insecte, ce qui cause sa paralysie et, ultimement, sa mort.

Le s-méthoprène est un régulateur de la croissance des insectes. Il agit en imitant l'action de l'hormone juvénile, laquelle maintient l'insecte dans un état d'immaturité qui, au final, provoque sa mort.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés présentes dans la d-phénothrine technique ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation a été validée et elle est jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

L'ARLA a procédé à une évaluation approfondie de la base de données toxicologiques sur la matière active de qualité technique d-phénothrine. Cette base de données est complète et réunit l'ensemble des études toxicologiques actuellement nécessaires pour évaluer les risques. La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation de la d-phénothrine, qui regroupe essentiellement des études fournies par le titulaire, est adéquate pour définir les effets toxiques qui pourraient découler d'une exposition.

La d-phénothrine est un insecticide pyréthroïde de synthèse de type 1. Les pyréthroïdes retardent la fermeture des canaux sodiques neuronaux voltage-dépendants et causent ainsi la dépolarisation du neurone; ce processus nuit à la transmission des influx nerveux et peut aboutir à la survenue d'effets cliniques en aval. La d-phénothrine technique est essentiellement un mélange d'isomères 1*R*, *cis* et 1*R*, *trans* (rapport *cis*:*trans* type de 20:80).

La d-phénothrine radiomarquée a rapidement été absorbée et distribuée après une exposition par voie orale d'une dose unique ou de doses répétées administrées à des rats. Les niveaux de radioactivité dans les tissus étaient faibles pour tous les schémas posologiques. Des concentrations maximales de résidus radioactifs ont été observées trois heures après l'administration; mais la plus grande partie de la radioactivité a été éliminée dans les 24 heures qui ont suivi l'administration du traitement. Les résidus de d-phénothrine ont été principalement détectés dans le tissu adipeux; les résidus radioactifs dans ce tissu présentaient des concentrations en isomères *trans* plus faibles qu'en isomères *cis*. Les niveaux de radioactivité des deux isomères étaient plus élevés après l'administration de doses répétées qu'après celle d'une dose unique. Le potentiel de bioaccumulation semblait faible, quel que soit le schéma posologique.

Les principaux métabolites décelés chez le rat et la rate, pour les deux isomères, ont été du sulfate de l'acide 4'-hydroxy-3-phénoxybenzoïque et de l'acide 3-phénoxybenzoïque. La rupture de la liaison ester du composé d'origine a donné lieu à la formation de métabolites urinaires, tandis que les métabolites fécaux, issus de l'oxydation des isomères *cis*, ont conservé la liaison ester. Le profil métabolique semblait être le même, quel que soit le schéma posologique, et aucune différence liée au sexe n'a été mise en évidence.

Après l'administration de doses uniques de l'un ou l'autre des isomères à des rats, l'excrétion fécale constituait la principale voie d'élimination des isomères, quoique plus importante pour l'isomère *cis*. Après l'administration de doses répétées, l'excrétion fécale est demeurée la voie d'élimination prédominante de l'isomère *cis*, et l'excrétion urinaire, celle privilégiée par l'isomère *trans*. Sept jours après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de d-phénothrine à des rats, l'élimination était quasi complète. Aucune radioactivité n'a été détectée dans l'air expiré des rats exposés à une dose unique ou à des doses répétées des isomères *cis* ou *trans* de la d-phénothrine.

Chez le rat, la d-phénothrine technique a exercé une faible toxicité aiguë par voies orale et cutanée, de même qu'une légère toxicité par inhalation. Les résultats d'un test de maximalisation indiquent que la d-phénothrine cause une irritation oculaire minime chez le lapin, mais qu'elle n'est ni un irritant cutané ni un sensibilisant cutané potentiel chez le cobaye. Des signes cliniques de toxicité aiguë par inhalation ont été observés (légère agitation, respiration laborieuse, râles, écoulement nasal, matières rouges séchées au niveau de la face, syndrome des larmes de sang et incontinence urinaire), mais uniquement dans le cadre d'études de la toxicité.

Les préparations commerciales antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro ont exercé une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat et par voie cutanée chez le lapin. Elles n'ont pas causé d'irritation oculaire ou cutanée chez le lapin ni aucune réaction cutanée allergique chez le cobaye au cours d'un test de Buehler. Leur administration à des chiens adultes et à des chiots n'a entraîné aucun effet, et ce, à des doses dépassant largement celles précisées sur l'étiquette des produits.

Chez la souris, le rat et le chien, l'administration par voie orale et par inhalation de doses répétées de d-phénothrine a révélé que le foie était un organe cible, compte tenu d'une augmentation du poids de cet organe observée à des doses faibles et d'une hausse subséquente des concentrations enzymatiques, ainsi que de l'observation d'anomalies histopathologiques (hypertrophie hépatocellulaire, nécrose hépatique ischémique et prolifération des voies biliaires) à des doses élevées. Des effets toxicologiques importants sur les glandes surrénales (augmentation du poids de l'organe et altérations histopathologiques) et les reins (augmentation du poids de l'organe et altérations des paramètres de chimie clinique) ont aussi été remarqués à des doses élevées. D'autres effets ont été constatés dans le cadre de l'étude de 90 jours sur la toxicité par inhalation chez le rat, notamment des inclusions œsinophiles dans les cellules épithéliales olfactives des cornets des fosses nasales et des signes cliniques de toxicité (faible activité de toilettage, queues souillées et réaction mitigée à un coup sec donné contre la porte de la cage). Dans une étude de 21 jours sur la toxicité par voie cutanée, aucun signe de toxicité générale n'a été constaté chez les rats traités à la dose limite de 1 000 mg/kg p.c./j. Les résultats des études évaluant la toxicité de doses répétées indiquent que le chien semble être l'espèce la

plus sensible de toutes. En outre, ces études ont permis d'observer que, chez le rat et le chien, le prolongement de la durée de l'exposition (de modérée à chronique) par voie orale à la d-phénothrine entraîne une toxicité accrue.

Dans une étude de deux ans sur la toxicité chronique et la cancérogénicité par le régime alimentaire chez la souris, l'exposition à de la d-phénothrine n'a entraîné aucun signe manifeste de toxicité ni aucun effet sur la survie. Une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires a été observée, mais uniquement chez des femelles exposées à de la d-phénothrine. L'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles se situait légèrement au-dessus de la plage des valeurs du groupe témoin historique fournie par le titulaire, sans toutefois mettre en évidence une évolution vers des carcinomes hépatocellulaires. Chez les femelles, l'incidence des adénomes hépatocellulaires se situait dans la plage des valeurs du groupe témoin historique; toutefois, à la dose élevée, elle dépassait légèrement cette plage de valeurs. Étant donné que l'augmentation des cas combinés d'adénomes et de carcinomes chez les rates n'était pas statistiquement significative, et seulement légèrement au-dessus de la plage des valeurs du groupe témoin historique, le niveau préoccupant pour ces tumeurs a été considéré comme étant faible.

Chez le rat, une étude de deux ans sur la toxicité chronique et la cancérogénicité par le régime alimentaire a mis en évidence une légère augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes des glandes préputiales à une dose de 141 mg/kg p.c./j. En revanche, une seconde étude de la cancérogénicité chez le rat n'a révélé aucun signe de tumeur des glandes préputiales, même à des doses beaucoup plus élevées. Compte tenu de ces observations, la preuve, dans son ensemble, indique un risque de tumeurs des glandes préputiales peu préoccupant. Dans la seconde étude de deux ans, une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles et les femelles traités à la dose élevée, de même qu'une incidence accrue des adénomes et des adénocarcinomes utérins chez les femelles traitées à la dose élevée. L'incidence accrue des tumeurs observées à la dose élevée a soulevé peu d'inquiétudes, sachant que cette dose, associée à des effets toxiques graves sur le foie, dépassait nettement la dose maximale tolérée.

La d-phénothrine n'a induit aucun effet mutagène, avec ou sans activation, au cours d'études in vitro de mutation inverse, en présence de bactéries ou de microsomes, sur *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli*. Un essai in vitro de synthèse non programmée d'ADN sur des cellules humaines HeLaS3 a aussi donné des résultats négatifs. Aucun signe d'un pouvoir clastogène n'a été mis en évidence dans le cadre d'un test d'aberration chromosomique in vitro sur cellules ovariennes de hamsters chinois et d'un test in vivo sur cellules de moelle osseuse de souris ICR.

Deux études multigénérationnelles sur la toxicité pour la reproduction par le régime alimentaire ont été réalisées chez le rat. Dans la première de ces études, des effets sur le développement des petits ont été observés, mais seulement à des doses toxiques pour les mères. Cette étude n'a donc pas permis d'établir la sensibilité des petits. Dans la plus récente étude sur la toxicité pour la reproduction portant sur deux générations de rats, une baisse du poids corporel a été constatée chez les petits de la deuxième génération, aux jours postnataux 1 à 14, en l'absence d'une toxicité maternelle. À des doses élevées, des effets d'une gravité accrue ont été notés chez les

petits (effets sur la survie) en présence d'effets toxiques graves chez les mères. Les résultats de cette étude indiquent une sensibilité des petits à la d-phénothrine; toutefois, étant donné le caractère passager et peu marqué de la baisse de poids corporel observée chez les petits de la seconde génération, cette sensibilité a été jugée peu préoccupante.

Dans le cadre d'une étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le rat, l'administration de doses identiques de d-phénothrine par voie orale (gavage) a entraîné une baisse du poids corporel chez les mères et les fœtus, un retard de l'ossification et une immaturité fœtale (dilatation des ventricules du cerveau et de l'espace entre la paroi corporelle et les organes). Comme les effets sur le développement ont été notés uniquement à des doses toxiques pour les mères, la sensibilité des petits à une exposition in utero n'a pas pu être établie.

Dans une étude de la toxicité sur le plan du développement chez des lapins exposés par voie orale (gavage), la toxicité maternelle a été constatée à partir de la dose de 300 mg/kg p.c./j, sous la forme d'une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire. Une augmentation du nombre d'avortements spontanés a été observée à la dose maximale d'essai de 500 mg/kg p.c./j. À cette dose, quatre fœtus provenant de trois portées distinctes ont présenté une hydrocéphalie; l'incidence de ces cas, qui se situait au-dessus de la plage des valeurs du groupe témoin historique, a été considérée comme étant liée au traitement. Chez le lapin, la sensibilité des petits n'a pas été démontrée, puisque les effets sur les fœtus en développement n'ont été observés qu'en présence d'une toxicité maternelle.

Une étude sur la neurotoxicité aiguë chez des rats exposés par voie orale n'a révélé ni signes cliniques de toxicité, ni effets sur l'activité motrice, ni altérations histopathologiques. De même, dans une étude de 13 semaines sur la neurotoxicité par voie orale, aucun effet neurotoxique n'a été observé chez le rat. Les effets notés dans cette étude à doses répétées se sont limités à une réduction du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire; il convient toutefois de noter que, dans ce genre d'études, seul un nombre restreint de paramètres sont examinés. Dans son ensemble, la base de données toxicologiques sur la d-phénothrine comporte peu de preuves, sinon aucune, indiquant la présence d'effets neurologiques généralement associés aux pyréthroïdes.

La littérature publiée comportait un essai utérotrophique et un bioessai de Hershberger réalisés avec de la d-phénothrine. D'après les résultats de ces deux essais in vivo, la d-phénothrine a été jugée inapte à induire des effets analogues à ceux induits par des agonistes des œstrogènes ou par des agonistes (ou antagonistes) des androgènes, à des doses atteignant jusqu'à 1 000 mg/kg p.c./j.

Même s'il n'existe pas de données probantes à l'appui d'une sensibilité accrue des petits, dans aucune des études soumises, des incertitudes subsistent au sujet de la sensibilité des jeunes animaux. Les études publiées indiquent que des facteurs modifiant la pharmacodynamique et la pharmacocinétique, notamment la maturation (liée à l'âge) de processus métaboliques essentiels, peuvent accroître la sensibilité des petits aux effets toxiques des pyréthroïdes. La maturation des systèmes enzymatiques (en particulier de la carboxy-estérase et du cytochrome P-450) permettant de contrer les effets toxiques des pyréthroïdes est incomplète chez les jeunes animaux. Ainsi, à doses égales, les concentrations de pyréthroïdes dans les tissus (par exemple, le cerveau) peuvent être plus élevées chez de jeunes animaux que chez des animaux adultes. En

règle générale, la neurotoxicité des pyréthroïdes est associée à des concentrations maximales du composé et à des schémas d'administration par gavage donnant lieu à des doses internes plus élevées que celles découlant de l'administration par le régime alimentaire. Les pyréthroïdes sont considérés comme des substances qui atteignent rapidement un pic d'action. Comme le plan d'une étude examinant la neurotoxicité pour le développement n'intègre pas l'examen du laps de temps entre l'administration d'une substance et le pic d'action de cette substance, elle peut omettre la période pendant laquelle la toxicité est maximale. C'est pourquoi aucune étude sur la neurotoxicité de la d-phénothrine sur le plan du développement n'est exigée.

Dans le cadre d'une étude sur la neurotoxicité aiguë exercée par la d-phénothrine chez des animaux adultes, des évaluations du comportement ont été réalisées au cours du laps de temps entre l'administration de la substance et son pic d'action; toutefois, cette étude n'évaluait pas le comportement des petits. Au cours de la réévaluation récente d'autres pyréthroïdes, une situation similaire a conduit à l'application d'un facteur de sécurité pour pallier l'absence d'une étude comparative de neurotoxicité par voie orale (gavage) examinant le délai avant le pic d'action chez les petits, les animaux sevrés et les animaux adultes. Ce facteur n'a pas été appliqué dans le cas de la d-phénothrine, en raison de l'absence d'effets neurotoxiques observés chez ces animaux. Dans l'étude de la neurotoxicité aiguë, les critères d'effet retenus pour l'évaluation des risques étaient bien inférieurs aux doses utilisées et sans effet chez les animaux adultes, offrant ainsi une protection intrinsèque contre toute neurotoxicité potentielle chez les petits.

Les résultats des études toxicologiques chez les animaux de laboratoire réalisées avec de la d-phénothrine et les critères d'effet toxicologique appliqués à l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés aux tableaux 1 et 2 de l'annexe I.

3.1.1 Déclarations d'incidents

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires d'homologation sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour obtenir des renseignements sur les déclarations d'incidents, veuillez consulter le site Web de l'ARLA. Ayant effectué une recherche et un examen des incidents liés à la d-phénothrine, l'ARLA disposait, en date du 4 juillet 2012, de 17 déclarations d'incidents chez des humains et de 161 déclarations d'incidents chez des animaux de compagnie. Parmi ces déclarations, les symptômes signalés dans le cadre de dix incidents chez des humains et de 138 incidents chez des animaux domestiques ont été considérés comme ayant à tout le moins un certain lien avec une exposition au produit antiparasitaire. Les symptômes les plus fréquemment signalés dans les déclarations d'incidents chez les humains avaient un caractère bénin (irritation cutanée ou oculaire, toux et mal de tête).

La majorité des déclarations d'incidents chez des animaux domestiques (70 %) avait trait à la mort d'animaux survenus aux États-Unis, mais il ne s'agit là que d'un sous-ensemble de tous les incidents en sol américain, car les titulaires de produits homologués aux États-Unis sont uniquement tenus de déclarer à l'ARLA les incidents impliquant la mort d'animaux domestiques et non ceux de moindre gravité. Si l'on exclut les animaux morts aux États-Unis, on peut conclure que la majorité des incidents chez des animaux domestiques (78 %) étaient d'une gravité réduite à modérée. Une léthargie, une anorexie, des vomissements, des convulsions, des

tremblements musculaires, une diarrhée et une ataxie sont les symptômes ayant été le plus souvent signalés dans les déclarations d'incidents chez des animaux domestiques.

Des préparations liquides antipuces et antitiques pour chiens à application localisée ont été mises en cause dans un grand nombre d'incidents, dont plusieurs étaient liés à un mauvais usage de ces produits (par exemple, utilisation sur un chat). Au Canada, des produits liquides de traitement localisé contenant de la d-phénothrine, également homologués aux États-Unis, ont été mis en cause dans six incidents survenus chez des chiens, dont deux d'une gravité réduite et quatre considérés comme étant d'une gravité modérée. La plupart des incidents (> 90 %) survenus aux États-Unis attribuables à des produits contenant de la d-phénothrine destinés à un traitement localisé sur des chiens sont d'une gravité réduite à modérée. Dans le cadre de son évaluation continue des déclarations d'incidents concernant des produits antipuces et antitiques à application localisée, l'ARLA surveillera tout incident futur impliquant des préparations liquides contenant de la d-phénothrine destinées à un traitement localisé.

Étant donné l'absence de signes évidents de neurotoxicité dans la base de données toxicologiques, les conclusions de ces déclarations d'incidents sont quelque peu surprenantes. Cela dit, on ne peut négliger l'influence de facteurs tels que la nature du produit de formulation (dont certains ne sont plus utilisés), l'utilisation non conforme et l'état de santé des victimes. Les étiquettes des préparations commerciales devront être conformes aux normes décrites dans les directives d'homologation DIR2002-01, *Programme d'amélioration de l'étiquetage canadien des pesticides utilisés pour les animaux de compagnie* et DIR2010-02, *Améliorations apportées à l'étiquette des pesticides antipuces et antitiques destinés à un traitement localisé sur les animaux de compagnie*.

3.1.2 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Dans le cas de l'évaluation des risques liés aux résidus pouvant se retrouver dans les aliments ou aux produits utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que de la toxicité possible en périodes prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables.

La base de données toxicologiques réunit tous les renseignements requis sur la toxicité de la d-phénothrine, en ce qui concerne l'exposition et les effets toxiques chez les nourrissons et les enfants. Elle contient l'ensemble complet des études requises, y compris les études de toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin ainsi que des études multigénérationnelles de la toxicité pour la reproduction chez le rat. Aucune étude comparative de la neurotoxicité n'était accessible, mais puisqu'il n'est nulle part fait mention d'une neurotoxicité dans la base de données sur la d-phénothrine, les résultats d'une telle étude n'auraient probablement eu que peu d'influence sur l'évaluation des risques.

Pour ce qui est de la toxicité prénatale et postnatale, une baisse du poids corporel a été observée chez les petits de la deuxième génération de l'étude bigénérationnelle sur la toxicité, en l'absence d'une toxicité maternelle. Aux doses élevées, des effets (sur la survie) d'une gravité accrue ont

été constatés chez les petits en présence d'une toxicité maternelle grave. Les résultats de cette étude ont mis en évidence la sensibilité des petits; ces résultats ont été jugés peu préoccupants, puisque la perte de poids corporelle observée était peu marquée et passagère (les petits avaient recouvré leur poids avant d'être sevrés).

Dans le cadre d'une étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le rat, une augmentation du nombre de cas de retard d'ossification et d'immaturité fœtale (sous la forme d'une dilatation des ventricules du cerveau et de l'espace entre la paroi corporelle et les organes) a été observée en présence d'une toxicité maternelle. Dans une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin, une hausse du nombre de cas d'avortement spontané et de malformations (hydrocéphalie) a été constatée à une dose toxique pour les mères.

Dans l'ensemble, la base de données est adéquate pour déterminer la sensibilité des petits, et les effets sur cette population sont bien caractérisés. Même si les effets sur le fœtus observés dans le cadre de l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin ont été considérés comme des critères d'effets de nature grave, les inquiétudes qu'ils soulèvent sont atténuées par la présence d'une toxicité maternelle prescrivant l'application d'un facteur de 3 de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Cela dit, comme les critères d'effets retenus pour l'évaluation des risques confèrent une marge de sécurité intrinsèque pour les malformations, le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1.

3.2 Dose aiguë de référence

La détermination d'une dose aiguë de référence n'est pas nécessaire, puisqu'aucune utilisation sur des aliments n'est proposée.

3.3 Dose journalière admissible

La détermination d'une dose journalière admissible n'est pas requise, puisqu'aucune utilisation sur des aliments n'est proposée.

3.4 Évaluation du risque de cancer

En l'absence de signes évidents de cancérogénicité à des doses inférieures à la dose maximale tolérée, aucune évaluation du risque de cancer n'a été réalisée.

3.5 Évaluation des risques en milieux résidentiel et professionnel

L'exposition en milieu résidentiel (pendant et après l'application) aux produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard est caractérisée par une exposition de court à moyen terme, principalement par voie cutanée.

3.5.1 Critères d'effet toxicologique

Exposition cutanée à court et à moyen terme

L'étude de 21 jours sur la toxicité cutanée chez le rat a été retenue pour évaluer les risques d'exposition par voie cutanée à court et à moyen terme en milieux professionnel et résidentiel. Dans cette étude, aucun effet lié au traitement n'a été constaté à la dose sans effet nocif observé (DSENO) et à la dose maximale d'essai (DME) de 1 000 mg/kg p.c./j. La marge d'exposition (ME) cible pour ce scénario a été fixée à 100, afin de tenir compte d'un facteur de sécurité de 10 pour l'extrapolation interspécifique et la variabilité intraspécifique, respectivement. Après conversion en une dose orale équivalente fondée sur une valeur d'absorption cutanée de 16 %, la dose par voie cutanée de 1 000 mg/kg p.c./j confère au critère d'effet toxicologique de l'étude sur le plan du développement chez le lapin une marge cible légèrement inférieure à la ME de 300 souhaitée. Cependant, la valeur de l'absorption cutanée étant considérée comme une surestimation de l'absorption, l'application d'un facteur de sécurité additionnel n'a pas été jugée nécessaire. Ainsi, le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1 pour les expositions en milieu résidentiel. On estime que cette ME protège toutes les sous-populations, y compris les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants.

Exposition par ingestion accidentelle (enfants, court terme)

L'étude de la toxicité sur le plan du développement réalisée chez le lapin a été retenue pour évaluer le risque d'exposition par ingestion accidentelle. Dans cette étude, une DSENO de 100 mg/kg p.c./j a été retenue compte tenu d'une diminution du poids corporel, du gain en poids corporel et de la consommation alimentaire observée à la dose supérieure suivante. Ces signes cliniques constituent des critères d'effets toxicologiques et peuvent être attribuables à une exposition à court terme; ils sont donc jugés pertinents pour ce scénario. Des facteurs de sécurité normalisés ont été appliqués pour tenir compte de l'extrapolation interspécifique (facteur de 10) et de la variabilité intraspécifique (facteur de 10). Comme il est indiqué à la section 3.1.2 de ce document, le facteur de la *Loi sur les produits antiparasitaires* a été réduit à 1. La ME cible pour ce scénario est de 100.

Évaluation du risque global

Aucun critère d'effet n'a été retenu pour l'évaluation du risque global à court et à moyen terme. Les critères d'effet des études utilisant des voies d'exposition précises différaient (toxicité générale pour les études par voie orale et effets localisés pour les études par inhalation) ou étaient inexistants (absence d'effets à la dose limite dans l'étude par voie cutanée).

3.5.1.1 Absorption cutanée

La valeur d'absorption cutanée de 16 % a été utilisée dans le cadre du processus d'homologation d'autres produits contenant de la d-phénothrine. Cela dit, pour les évaluations de cette section, nul n'est besoin de recourir à une valeur d'absorption, car le critère d'effet toxicologique retenu pour évaluer l'exposition cutanée à court et à moyen terme est une DSENO tirée d'une étude sur la toxicité cutanée.

3.5.2 Exposition professionnelle et risques connexes

Comme les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard sont des produits à usage domestique, aucune évaluation de l'exposition professionnelle n'a été effectuée.

3.5.3 Évaluation de l'exposition en milieu résidentiel et des risques connexes

Une évaluation quantitative des risques a été réalisée, mais uniquement pour la d-phénothrine et son profil d'emploi actuel, car l'exposition au s-méthoprène contenu dans les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots se situe dans les limites de celle d'autres produits contenant du s-méthoprène actuellement homologués pour le traitement antiparasitaire des animaux de compagnie. L'évaluation de la d-phénothrine s'applique aux deux gammes de produits Hartz, étant donné que ces produits contiennent tous la même quantité de matière active susceptible d'être manipulée ou délogée des chiens traités.

3.5.3.1 Exposition liée à la manipulation et risques connexes

Un risque d'exposition aux produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et UltraGuard Pro est présent chez les personnes (adultes et adolescents) qui appliquent ces produits. Comme aucune donnée propre au produit chimique n'a été présentée pour appuyer l'évaluation de l'exposition humaine au cours de l'utilisation du pesticide, les estimations de l'exposition par voie cutanée et par inhalation chez les particuliers ont été générées conformément au document *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessments* [procédures normales d'exploitation pour l'évaluation de l'exposition en milieu résidentiel] (révisé en 2001) publié par la United States Environmental Protection Agency (EPA).

L'exposition des particuliers qui appliquent les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard devrait être de court à moyen terme et principalement cutanée. Les estimations de l'exposition ont été calculées pour des propriétaires de chiens ou de chiots qui appliquent le produit sur leur animal à l'aide d'un tube prêt à l'emploi contenant une dose de produit déjà mesurée en fonction de la catégorie de poids à laquelle l'animal appartient. Il a été présumé qu'un seul tube était appliqué sur un chien dont le poids correspondait au plus petit poids de la plage de poids recommandée pour chaque produit. Ces estimations excluent le port de vêtements de protection individuelle.

L'exposition cutanée a été estimée en combinant les valeurs de la quantité de produit manipulée par chien, de la fraction du produit disponible pouvant être transférée au propriétaire de l'animal et du traitement d'un seul chien par jour. L'exposition par inhalation a été jugée négligeable. L'exposition a été normalisée en mg/kg p.c./j pour un adulte pesant 70 kg et un adolescent pesant 39,1 kg.

Les estimations de l'exposition ont été comparées à la DSENO cutanée pour obtenir la ME; la ME cible est égale à 100.

Tableau 1 Estimations de l'exposition cutanée et des risques connexes découlant de l'application par des particuliers

Scénario résidentiel	Dose maximale d'application (mg m.a./chien)	Fraction de la m.a. disponible pour l'exposition	Exposition[a] (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[b] (ME cible = 100)
Adultes (≥ 18 ans)	5 233	0,01	0,748	1 340
Jeunes (de 10 à 12 ans)	5 233	0,01	1,34	746

Un seul chien traité par jour.

[a] Estimation de l'exposition cutanée = dose d'application × fraction disponible pour le transfert par voie cutanée / poids corporel, où le poids corporel est égal à 70 kg pour un adulte et à 39,1 kg pour un adolescent.

[b] $ME_{cutanée}$ = $DSENO_{cutanée}$ (mg/kg p.c./j) / exposition estimée (mg/kg p.c./j), où la DSENO = 1 000 et la ME cible = 100.

Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée dépassaient la ME cible de 100. Par conséquent, les risques pour les propriétaires (adultes et adolescents) d'animaux familiers qui appliquent le produit sur un chien ou un chiot ne devraient pas être préoccupants.

3.5.3.2 Exposition après le traitement et risques connexes

Un risque d'exposition est présent chez les adultes, les adolescents et les enfants qui entrent en contact avec des chiens traités avec les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots UltraGuard Pro ou Hartz UltraGuard. Une interaction physique avec un animal familier traité (caresses, jeux et toilettage) peut entraîner un risque d'exposition après le traitement. Chez les adultes, les adolescents et les enfants qui interagissent physiquement avec des animaux familiers traités, la voie cutanée devrait être la principale voie d'exposition après le traitement. Une évaluation quantitative du risque d'exposition cutanée a été réalisée en se fondant sur la quantité maximale du produit pouvant être appliquée sur un chien (5,9 ml). Le risque d'exposition par inhalation associé aux produits pour animaux familiers n'est pas préoccupant. Un risque d'exposition est également présent chez les enfants (âgés de trois ans) par ingestion accidentelle (transfert main-bouche). La durée de l'exposition devrait être courte à moyenne. Aucune dissipation du produit n'est prise en considération, les particuliers étant susceptibles de toucher l'animal traité immédiatement après l'application du produit.

3.5.3.2.1 Estimation de l'exposition cutanée après le traitement et des risques connexes

L'exposition cutanée chez les adultes, les adolescents et les enfants qui interagissent physiquement avec des chiens traités est estimée en utilisant les hypothèses et les valeurs par défaut du document *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessments* (2001) de l'EPA. En l'absence de données sur les résidus propres au produit chimique, il a été présumé que les personnes touchent l'animal familier traité le jour même de l'application du produit. Il n'existe pas de scénario pour l'évaluation de l'exposition associée à des traitements localisés; le scénario de substitution associé au collier antipuces a toutefois été jugé comme étant le plus approprié. La quantité de résidus à faible adhérence correspond à 20 % de la quantité

appliquée (si l'on présume que la quantité totale de matière active est répartie uniformément sur tout l'animal) et la fraction de résidus à faible adhérence est égale à 10 %.

Les estimations de l'exposition ont été comparées aux critères d'effet toxicologique afin d'obtenir la ME; la ME cible est égale à 100.

Tableau 2 Estimation de l'exposition cutanée après le traitement et des risques connexes

Scénario	Dose maximale d'application (mg)	Exposition[a] (mg/kg p.c./j)	Marge d'exposition[b] (de court à moyen terme; cible = 100)
Adulte	5 233	1,495	668
Adolescent		2,677	373
Enfant		6,977	143

[a] La quantité de résidus à faible adhérence est présumée correspondre à 20 % de la dose d'application × la fraction de résidus à faible adhérence transférée sur la personne (présumée être de 10 %) / poids corporel, où le poids corporel (en kg) = 70 (adulte), 39 (adolescent) et 15 (enfant).

[b] $ME_{cutanée}$ = $DSENO_{cutanée}$ (mg/kg p.c./j) / exposition estimée (mg/kg p.c./j), où la DSENO = 1 000 et la ME cible = 100.

Les ME calculées pour l'exposition par voie cutanée dépassent la ME cible de 100. Ainsi, chez les adultes, les adolescents et les enfants, les risques d'exposition par contact cutané avec des chiens et des chiots traités ne devraient pas être préoccupants.

3.5.3.2.2 Exposition par transfert main-bouche chez les tout-petits

L'exposition par transfert main-bouche chez les tout-petits qui touchent à des chiens traités est estimée d'après le document intitulé *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessments* (2001) de l'EPA. Les changements apportés à la version de 2001 concernent surtout les pesticides pour l'entretien des pelouses, les traitements généralisés conçus pour l'intérieur et les traitements appliqués le long des fissures et des crevasses, de même que des hypothèses qui ne sont pas soulevées par le scénario d'exposition par contact cutané. Dans ce document, la valeur pour la surface corporelle (un à trois doigts) mise en bouche est établie à 20 cm^2. Il y est également recommandé d'utiliser un facteur d'extraction salivaire de 50 % pour les résidus présents sur les mains. La fréquence moyenne est utilisée pour le transfert main-bouche, car cette activité aura lieu tout au long des nombreux mois pendant lesquels le traitement est administré. Par conséquent, l'algorithme de la version de 1997 a été modifié afin de refléter les hypothèses actualisées dans la version de 2001.

$RFA = DA \times F / SC_{animal\ familier}$

où RFA : résidus à faible adhérence (mg/cm^2 animal familier)
DA : dose d'application (mg de d-phénothrine dans chaque produit)
F : fraction de la matière active disponible pour le transfert (0,20, sans unité)
$SC_{animal\ familier}$: surface corporelle du chien (cm^2) = $12,3 \times (\text{p.c. en kg} \times 1\,000)^{0,65}$

$E = RFA \times SC \times FTMB \times FES \times DE / p.c.$

où E : exposition (mg/kg p.c./j)
RFA : résidus à faible adhérence (mg/cm^2 animal familier)
SC : surface corporelle d'un à trois doigts (20 cm^2)
FTMB : fréquence des transferts main-bouche (9,5 fois/heure)
FES : facteur d'extraction salivaire (50 % = 0,5)
DE : durée de l'exposition (2 h/j)
p.c. : poids corporel d'un tout-petit (15 kg)

Tableau 3 Estimation de l'exposition par transfert main-bouche et des risques connexes chez les tout-petits

Catégorie de poids du chien (kg)	Quantité de d-phénothrine par traitement[a] (1 tube) (mg m.a./tube/chien)	SC[b] (chien) (cm^2)	RFA (chien de petit poids) (mg/cm^2)	Exposition (mg/kg p.c./j)	ME de court à moyen terme (ME cible = 100)
2,3 à 5,8	577	1 884	0,0613	0,776	128
5,9 à 14,0	1 153	3 475	0,0664	0,841	118
14,1 à 28	3 637	6 122	0,119	1,51	66
> 28	5 233	9 584	0,109	1,38	72

[a] D'après la quantité de matière active contenue dans le tube au moment de traiter un chien dont le poids correspond au plus petit poids de la catégorie de poids du traitement.
[b] *Standard Operating Procedures for Residential Exposure Assessments* (2001) de l'EPA, algorithme modifié tiré du *Wildlife Exposure Factors Handbook* (1993) de l'EPA.
[c] DSENO de 100 mg/kg p.c./j de d-phénothrine pour les expositions par ingestion accidentelle à court et à moyen terme.

Même si les risques d'exposition par transfert main-bouche associés aux deux tubes de traitement les plus volumineux de chacune des gammes de produits, soit 4,1 ml (ME = 66) et 5,9 ml (ME = 72) ne satisfont pas la ME de 100, la durée de l'exposition quotidienne associée aux activités main-bouche d'un tout-petit (âgé de trois ans) est probablement inférieur à deux heures. La durée de l'exposition quotidienne (2 h) est fondée sur le temps qu'un enfant consacre à jouer à l'extérieur. Dans le document de l'EPA publié en 1997, *Exposure Factors Handbook*, il est cependant précisé que le temps (moyen) consacré à prendre soin d'un animal est de 59,2 minutes chez les enfants de 1 à 4 ans, l'écart-type étant de 44,3 (n = 9). Le même tableau est repris dans la version de 2011 du document *Exposure Factors Handbook*. L'exposition est donc surestimée par un facteur de deux. Compte tenu de ces faits, les risques liés aux activités main-bouche des enfants qui touchent des chiens traités avec des tubes d'un volume de 4,1 ml ou 5,9 ml sont jugés acceptables.

3.5.3.3 Exposition occasionnelle et risques connexes

L'exposition occasionnelle est jugée négligeable par rapport à celle d'un adulte, d'un adolescent ou d'un enfant en milieu résidentiel.

3.5.3.4 Évaluation de l'exposition globale et des risques connexes

Les adultes et les adolescents peuvent traiter des chiens, puis les toucher tout de suite après le traitement. C'est pourquoi les expositions pendant et après l'application doivent être combinées pour ces personnes. Les expositions par voies cutanée et orale chez les tout-petits ne sont pas combinées, puisque les DSENO pour ces voies d'exposition ne sont pas fondées sur les mêmes critères d'effet toxicologique.

Tableau 4 Risque global par voie cutanée, pendant et après l'application

Sous-population	ME pendant l'application[a]	ME après l'application[b]	Total de la ME[c] exp. globale à court et à moyen terme (ME cible = 100)
Adultes	1 340	668	445
Adolescents	746	373	249

[a] Données tirées du tableau 2.
[b] Données tirées du tableau 3.
[c] Risque global déterminé d'après le document de principes SPN2003-04; DSENO de 1 000 mg/kg p.c./j.

Les valeurs obtenues pour les risques globaux des expositions de durées courtes à moyennes sont toutes supérieures à la ME de 100. Les scénarios pour les adultes et les adolescents qui traitent des chiens pour ensuite les toucher sont jugés acceptables.

4.0 Effets sur l'environnement

Aucune évaluation des risques environnementaux n'est requise pour les demandes d'homologation de produits utilisés comme traitement localisé sur des animaux familiers puisqu'ils n'entraînent qu'une exposition minime de l'environnement.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Les résultats de huit essais examinant l'efficacité de préparations équivalentes aux produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard ont été utilisés pour vérifier la validité des allégations figurant sur les étiquettes. Les essais portaient sur l'efficacité de ces traitements contre les puces adultes et surtout leurs œufs (6 études), les tiques adultes (6 études) et les moustiques (1 étude) chez des chiens pesant entre 4,7 et 37,4 kg, traités à raison de 1,1 à 4,6 ml de produit. Dans ces études, les préparations étaient administrées en fonction d'un nombre donné de ml/kg de poids, soit une dose moyenne de 0,14 à 0,19 ml/kg. Une autre étude en laboratoire comparant l'efficacité du produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots contre deux espèces de tiques du chien (tique sanguine et tique américaine) a été utilisée à titre complémentaire.

Les données sur l'efficacité corroborent l'allégation selon laquelle le produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots supprime les puces et les tiques adultes et réduit les morsures de moustiques pendant une période maximale de 30 jours.

Ces données corroborent aussi l'allégation selon laquelle le produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots supprime les puces (œufs, larves et adultes) et les tiques (adultes) et réduit les morsures de moustiques pendant une période maximale de 30 jours.

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Le produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots supprime les puces et les tiques adultes et réduit les morsures de moustiques sur les chiens et les chiots âgés de plus de 12 semaines, pendant une période maximale de 30 jours.

Le produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots supprime les puces (œufs, larves et adultes) et les tiques (adultes) et réduit les morsures de moustiques sur les chiens et les chiots de plus de 12 semaines, pendant une période maximale de 30 jours.

5.2 Durabilité

5.2.1 Recensement des produits de remplacement

Le tableau 5 de l'annexe I contient la liste des produits chimiques de remplacement homologués au Canada pour lutter contre les puces, les tiques et les moustiques sur les chiens. La plupart de ces solutions de remplacement font appel à des substances des groupes de modes d'action suivants : carbamates (groupe 1A), organophosphates (groupe 1B) et pyréthroïdes (groupe 3A). Il existe aussi des matières actives de remplacement appartenant à d'autres groupes de modes d'action, comme les néonicotinoïdes (groupe 4A), les leurres d'hormones juvéniles (groupes 7A et 7C), l'amitraze (groupe 19), la roténone (groupe 21) ainsi que les sels de potassium et les acides gras. Il est à noter que les carbamates sont visés par un projet d'abandon graduel, et l'homologation de la roténone pour les utilisations en question prendra fin le 31 décembre 2012.

5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

L'utilisation de ces produits est compatible avec les pratiques actuelles de lutte. Conformément à la directive d'homologation DIR2002-01 intitulée *Programme d'amélioration de l'étiquetage canadien des pesticides utilisés pour les animaux de compagnie*, les étiquettes des produits Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro comportent des énoncés recommandant certaines mesures d'hygiène et l'utilisation de ces produits combinée à un traitement insecticide des lieux si les problèmes d'organismes nuisibles persistent.

5.2.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou possible d'une résistance

Le mode d'action des matières actives contenues dans ces produits n'est pas nouveau. Plusieurs autres produits contenant des pyréthroïdes sont homologués pour lutter contre les puces, les tiques ou les moustiques chez le chien. Le s-méthoprène est également homologué pour lutter

contre les puces du chien. Pour éviter l'acquisition d'une résistance, ces produits peuvent être utilisés en alternance avec d'autres produits homologués contenant une matière active au mode d'action différent. Veuillez consulter le tableau 5 de l'annexe I pour obtenir une liste des solutions de remplacement possibles.

Certaines mesures non chimiques, telles que de bonnes pratiques d'assainissement (comme passer l'aspirateur sur les articles sur lesquels l'animal se couche ou les laver) et la réduction des habitats propices aux insectes (comme l'élimination de l'eau stagnante nécessaire à la reproduction des moustiques ou de la végétation nuisible) contribuent à réduire les populations d'organismes nuisibles dans le milieu.

Conformément à la directive d'homologation DIR2002-01 intitulée *Programme d'amélioration de l'étiquetage canadien des pesticides utilisés pour les animaux de compagnie*, les étiquettes des produits comportent un énoncé indiquant de consulter un vétérinaire si les problèmes d'organismes nuisibles persistent. Un vétérinaire pourrait fournir d'autres conseils sur des mesures de remplacement pour lutter contre l'acquisition possible d'une résistance.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques (PGST) est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'évaluation, la d-phénothrine et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La d-phénothrine ne satisfait pas les critères de la voie 1 et n'est donc pas considérée comme une substance de la voie 1. Consulter le tableau 4 de l'annexe I pour une comparaison avec les critères qui définissent les substances de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans les préparations commerciales sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans

[5] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La d-phénothrine de qualité technique et les huit préparations commerciales (produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg) et Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg) ne contiennent aucun des produits de formulation ni aucun des contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement énumérés dans la *Gazette du Canada*.

- L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA à cet égard et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques soumise aux fins de l'évaluation de la d-phénothrine est adéquate pour définir la majorité des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à cette matière active. Dans les études sur l'exposition à court terme et chronique chez des animaux de laboratoire, le foie a été le principal organe cible. À des doses élevées, des effets ont aussi été observés sur les reins et les surrénales. Aucune génotoxicité ni cancérogénicité potentielles liées à la d-phénothrine n'a été mise en évidence. Même si la d-phénothrine exerce des effets sur le système nerveux, peu d'effets neurotoxiques ont été observés. Rien n'indiquait que la d-phénothrine puisse causer des lésions du système immunitaire ou nuire à la capacité de reproduction. Dans une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction, une diminution légère et passagère du poids corporel a été observée chez les petits de la deuxième génération, à des doses non toxiques pour les mères. Dans une étude de la toxicité sur le plan du développement chez le lapin, des effets sur les fœtus en développement (malformations) ont été constatés, mais

---

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2 641 à 2 643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1 611 à 1 613. Partie 1, *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2, *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3, *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*.

7 *Avis d'intention NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

8 Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre*.

uniquement en présence d'une toxicité maternelle. L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que les doses auxquelles les humains sont susceptibles d'être exposés soient bien inférieures à la dose la plus faible ayant provoqué ces effets chez les animaux soumis aux essais.

Des évaluations quantitatives du risque lié à la d-phénothrine ont été réalisées avec des produits prêts à l'emploi pour traitements localisés chez le chien. L'exposition en milieu résidentiel des particuliers qui interagissent physiquement avec des chiens ne devrait pas soulever de risque inacceptable lorsque les produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard Pro et Hartz UltraGuard sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

7.2 Risques pour l'environnement

Aucune évaluation des risques environnementaux n'est requise pour les demandes d'homologation de produits utilisés comme traitement localisé sur des animaux familiers puisqu'ils n'entraînent qu'une exposition minime de l'environnement.

7.3 Valeur

Les renseignements sur la valeur appuient l'utilisation des produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro pour lutter contre les puces, les tiques et les moustiques adultes sur les chiens et les chiots, pendant une période maximale de 30 jours. La présence de s-méthoprène dans le produit antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots appuie l'allégation d'efficacité contre les puces, à tous leurs stades de vie, pendant une période maximale de 30 jours.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète pour la vente et l'utilisation de Sumithrin de qualité technique (qui contient la matière active d-phénothrine) et de huit préparations commerciales à usage domestique. Quatre de ces préparations contiennent de la d-phénothrine, soit les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg, et quatre autres associent les matières actives s-méthoprène et d-phénothrine, soit les produits antipuces et antitiques Hartz UltraGuard Pro pour chiens et chiots de 2,5 à 6 kg, de 6 à 14 kg, de 14 à 28 kg ou de plus de 28 kg. Les huit préparations commerciales sont des produits à application localisée pour supprimer les puces et les tiques ainsi que pour réduire les morsures de moustiques.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Liste des abréviations

↓	baisse, diminution
↑	hausse, augmentation
~	équivalent à
<	inférieur à; plus petit que
≥	supérieur ou égal à, plus grand ou égal à
>	supérieur à, plus grand que
°C	degré Celsius
µg	microgramme
λ_{max}	longueur d'onde correspondant au pic d'absorption maximale
A/G	rapport albumine/globuline
ALT	alamine aminotransférase
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AST	aspartate aminotransférase
AUS	azote uréique sanguin
CA	consommation alimentaire
CIM	cote d'irritation maximale
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm^2	centimètre carré
DA	dose d'application
DE	durée de l'exposition
DL_{50}	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
F_0	génération parentale
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la seconde génération
FBA	facteur de bioaccumulation
FBC	facteur de bioconcentration
FES	facteur d'extraction salivaire
FTMB	fréquence des transferts main-bouche
g	gramme
GR	globule rouge (érythrocyte)
Hb	hémoglobine
HCT	hématocrite ou rapport du volume relatif des globules rouges et du plasma
IMI	indice maximal d'irritation
j	jour
JG	jour de gestation
JL	jour de lactation
JPN	jour postnatal
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
LAP	phosphatase alcaline leucocytaire

LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LDH	lacticodéshydrogénase
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
ml	millilitre
mPa	milliPascal
MS	marge de sécurité
NADPH	nicotinamide adénine diphosphate
nm	nanomètre
OH	ion hydroxyde
p.c.	poids corporel
PA	phosphatase alcaline
pK_a	constante de dissociation
RFA	résidus à faible adhérence
SC	surface corporelle

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Profil de toxicité des préparations commerciales Hartz contenant de la d-phénothrine (produits antipuces et antitiques pour chiens et chiots Hartz UltraGuard et Hartz UltraGuard Pro)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë, par voie orale Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1874104	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Toxicité aiguë, par voie cutanée Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1874103	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Irritation oculaire Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1874101	IMI = 1,4 et CIM = 8 à 1 h Irritation minime
Irritation cutanée Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1874100	IMI = 0,13 et CIM = 0,9 à 1 h Irritation minime
Sensibilisation cutanée (test de Buehler) Cobayes Hartley N° de l'ARLA : 1874099	N'est pas un sensibilisant cutané.
Sécurité des animaux de compagnie Chiens Beagle adultes N° de l'ARLA : 1874090	Aucun effet lié au composé n'a été observé chez les chiens traités à des doses topiques cinq fois supérieures à celle indiquée sur l'étiquette.
Sécurité des animaux familiers Chiots Beagle N° de l'ARLA : 1874092	Aucun effet lié au composé n'a été observé chez les chiots traités à des doses topiques cinq fois supérieures à celle indiquée sur l'étiquette.

Tableau 2 Profil de toxicité de la d-phénothrine

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas, les effets propres au sexe sont séparés par un point-virgule. De même, les effets sur le poids d'un organe reflètent à la fois le poids absolu et le poids relatif de l'organe par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Pharmacocinétique Rats Sprague Dawley N^{os} de l'ARLA : 1216239 et 2221847	Absorption : La d-phénothrine administrée par voie orale a été rapidement absorbée, aux doses uniques (4 ou 200 mg/kg p.c.) comme aux doses répétées (4 mg/kg p.c./j). Distribution : Une faible quantité de résidus radioactifs des 2 isomères a été détectée dans les tissus, principalement dans le tissu adipeux. Les concentrations de l'isomère *trans* dans le tissu adipeux étaient de 2 à 10 % inférieures à celles de l'isomère *cis*. Les concentrations dans les tissus étaient plus élevées après l'administration de doses répétées qu'après celle d'une dose unique; la radioactivité dans le cerveau, le foie, les reins et le sang avaient atteint un niveau maximal 3 h après le traitement. À 24 h post-administration, le niveau de radioactivité dans ces tissus ne représentait plus qu'un dixième à un vingtième du pic observé 3 h après le traitement. Le cerveau, comparativement au foie et aux reins, contenait peu de résidus radioactifs. Métabolisme : La rupture de la liaison ester a donné lieu à la formation de la plupart des métabolites urinaires. Le sulfate de l'acide 4'-hydroxy-3-phénoxybenzoïque et l'acide 3-phénoxybenzoïque ont été les principaux métabolites détectés dans l'urine et les excréments. Un autre métabolite principal, de la d-phénothrine intacte, a été décelé dans les excréments et considéré comme une matière non absorbée. Le profil métabolique semblait le même, peu importe le schéma posologique. Élimination : Sept jours après l'administration d'une dose unique ou de doses répétées de l'un ou l'autre des isomères *cis* et *trans*, la radioactivité avait pour ainsi dire complètement disparu (taux de récupération de 96 à 100 %). Après des doses uniques de l'un ou l'autre des isomères, l'excrétion fécale a été la principale voie d'élimination (taux de récupération de 55,9 à 86,6 %), quoique plus importante pour l'isomère *cis*. Les taux d'élimination dans l'urine, après l'administration de doses uniques de l'un ou l'autre des isomères, variaient de 10,8 à 40,1 %. Après l'administration de doses répétées, l'excrétion fécale est demeurée la principale voie d'élimination de l'isomère *cis* (excréments : 71,7 à 72,9 %), et la voie urinaire, la voie d'élimination privilégiée de l'isomère *trans* (urine : 70,3 à 74,9 %). Le dioxyde de carbone expiré ne contenait aucune concentration détectable de radioactivité. Autoradiographie du corps entier : Après l'administration du traitement, la radioactivité a été rapidement distribuée dans les tissus et les organes. La plus forte concentration de résidus radioactifs dans les tissus a été observée 3 h après le traitement. La majeure partie de la radioactivité avait été éliminée des tissus 24 h après le traitement.. Aucun écart significatif entre les sexes n'a été noté, que ce soit sur le plan de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité aiguë, par voie orale Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 2222322	DL_{50} > 5 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Toxicité aiguë, par voie cutanée Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1157417	DL_{50} > 2 000 mg/kg p.c. Faible toxicité
Toxicité aiguë, par inhalation Souris ICR N° de l'ARLA : 2126786	CL_{50} > 1,18 mg/L Toxicité légère
Toxicité aiguë, par inhalation Rats Sprague Dawley N°s de l'ARLA : 2126819 et 2126786	CL_{50} >1,18 à 2,1 mg/L Toxicité faible à légère
Irritation oculaire Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1142183	IMI = 0,33 CIM = 1 (à 1 h et à 24 h) Irritation minime
Irritation cutanée Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1142183	IMI = 0 CIM = 0 Non irritant
Sensibilisation cutanée (test de maximalisation) Cobayes Hartley N° de l'ARLA : 1142184	N'est pas un sensibilisant cutané.
Toxicité par le régime alimentaire, 5 semaines (étude de détermination des doses) Souris B6C3F1 N° de l'ARLA : 1233959	Aucune DSENO n'a été établie (étude de détermination des doses). À une dose ≥ 230 mg/kg p.c./j, des effets ont été observés sur le foie et les reins.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par le régime alimentaire, 13 semaines Rat F344 N[os] de l'ARLA : 1142584 et 1233961	DSENO = 70/75 mg/kg p.c./j DMENO = 216/227 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du cholestérol total; ↑ de la PA (5 semaines) et du rapport A/G, ↓ du poids absolu de la rate (mâles); ↑ des protéines plasmatiques et de l'albumine totales, ↑ du poids du foie (femelles).
Toxicité par le régime alimentaire, 6 mois Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1143141	DSENO = 150 mg/kg p.c./j DMENO = 500 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du gain en p.c., ↑ de l'albumine et du rapport A/G, ↓ du sodium, ↑ du poids des reins, du foie et des surrénales; ↑ du poids absolu du foie, ↓ des GR, de l'Hb et de l'HCT, ↑ de l'AUS et du cholestérol sérique, dilatation des vaisseaux rétiniens (mâles); ↓ du p.c., ↓ de la consommation d'eau et de l'activité de la cholinestérase sérique, ↑ du poids relatif de la thyroïde et des reins, ↑ de la PA, ↑ des lymphocytes, ↓ des neutrophiles et présence de kystes ovariens remplis de liquide (femelles).
Toxicité par voie orale, 5 jours (étude de détermination des doses) Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1227040	Aucune DSENO n'a été établie (étude de détermination des doses). Les effets observés à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./j comprenaient des signes cliniques.
Toxicité par le régime alimentaire, 26 semaines Chiens Beagle N[os] de l'ARLA : 2126801, 2126802, 2126804 et 2126806	DSENO = 32/33 mg/kg p.c./j (DME) Aucune DMENO n'a été établie.
Toxicité par le régime alimentaire, 52 semaines Chiens Beagle N° de l'ARLA : 1216240	DSENO = 8,2/7,1 mg/kg p.c./j DMENO = 28/27 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ de l'albumine et du rapport A/G, microkystes hypophysaires, dégénérescence corticosurrénale en foyers avec infiltration de cellules mononuclées des surrénales, hypertrophie hépatocellulaire diffuse, infiltration en foyers de cellules mononuclées des épididymes.
Toxicité par voie cutanée, 21 jours Rats CD N° de l'ARLA : 1157418	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j Aucun effet général n'a été observé. Desquamation observée à des doses ≥ 100 mg/kg p.c./j (femelles) et à la dose de 1 000 mg/kg p.c./j (mâles).
Toxicité par inhalation, 4 semaines Souris ICR N° de l'ARLA : 2126786	DSENO = 0,06 mg/L DMENO = 0,21 mg/L D'après les observations suivantes : ↑ du poids du foie; ↑ de l'Hb, de l'HCT et des valeurs de sédimentation, ↑ du poids de l'hypophyse et du poids absolu des surrénales (mâles); ↓ de l'Hb, de l'HCT et des valeurs de sédimentation, ↓ du poids de l'hypophyse et des surrénales (femelles). Une dépilation a été observée à toutes les doses, d'abord autour du nez, puis partout sur le corps. Aucune dépilation n'a été constatée après 2 semaines de récupération.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité par inhalation, 4 semaines Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 2126786	DSENO = 0,063 mg/L DMENO = 0,21 mg/L D'après les observations suivantes : ↑ des GR et de l'Hb, ↓ des valeurs de sédimentation; ↓ du gain en p.c., ↓ de l'HCT, ↑ du poids de l'hypophyse, des surrénales et de la thyroïde (mâles); ↓ du poids de l'hypophyse, des surrénales, de la thyroïde et des ovaires (femelles). Aucun effet lié au traitement n'a été observé pendant la période de récupération de 3 semaines.
Toxicité par inhalation, 90 jours Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1157419	DSENO = 0,104 mg/L DMENO = 0,291 mg/L D'après les inclusions œsinophiles observées dans les cellules épithéliales olfactives des cornets des fosses nasales. À la dose de 1,066 mg/L, d'autres effets ont également été constatés : signes cliniques de toxicité (faible activité de toilettage, queues souillées et réaction mitigée à un coup sec donné contre la porte de la cage), ↑ du poids du foie, ↓ du temps de Thrombotest™, ↑ du poids absolu des reins et vacuolisation des cellules corticales surrénaliennes (mâles); ↑ coloration de la région urogénitale, ↑ de la PA et des éosinophiles, ↑ du poids absolu de la thyroïde et des surrénales, hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires et hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (femelles).
Toxicité chronique et cancérogénicité, 104 semaines Souris B6C3F1 N[os] de l'ARLA : 1210991, 1211104, 1236486 et 1233957	DSENO = 45 mg/kg p.c./j DMENO =150 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du gain en p.c., ↑ du poids du foie, légère hépatomégalie, foyers ou zones de cellules claires et hyperplasie nodulaire du foie (mâles). Augmentation (non statistiquement significative) des cas combinés d'adénomes et de carcinomes chez les rates ne dépassant que légèrement la plage des valeurs du groupe témoin historique. Signes équivoques de cancérogénicité chez les femelles.
Toxicité chronique et cancérogénicité, par le régime alimentaire, 105/118 semaines Rats Fisher 344 N[os] de l'ARLA : 1211105, 1211106, 1149486 et 1236487	DSENO = 47/56 mg/kg p.c./j DMENO = 141/168 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ de l'ALT; ↑ du poids relatif du foie, distension sinusoïdale dans les ganglions mésentériques et hypertrophie des hépatocytes (mâles); ↓ du gain en p.c. et de l'AST (femelles). Augmentation des cas d'adénomes et de carcinomes des glandes préputiales; une seconde étude chez des rats exposés à des doses nettement supérieures n'a toutefois pas permis de reproduire ce résultat (n[os] de l'ARLA : 1166306, 1166307 et 1166308).
Toxicité chronique et cancérogénicité, 104 semaines Rats Fisher 344 N[os] de l'ARLA : 1166306, 1166307 et 1166308	DSENO = 51/63 mg/kg p.c./j DMENO = 531/653 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : signes cliniques de toxicité (posture recroquevillée, coloration urinaire et constitution frêle), ↓ du p.c., du gain en p.c. et de la CA, ↑ du poids du foie, ↓ du poids absolu du cœur; ↑ de la PA, ↓ de la LDH et du volume urinaire (mâles); ↑ des plaquettes, de la LAP, de l'albumine et du rapport A/G, ↓ des phospholipides, du cholestérol total et du fibrinogène total, ↑ du poids du cerveau, hypertrophie des hépatocytes panlobulaires, opacité capsulaire postérieure, zones pâles au niveau des poumons (femelles). Augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires à la dose élevée (mâles et femelles). Augmentation des cas d'adénomes et d'adénocarcinomes utérins chez les femelles traitées à la dose élevée. Signes de cancérogénicité observés à des doses supérieures à la DME.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité pour la reproduction, par le régime alimentaire, 2 générations Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 1166309	<u>Toxicité pour les parents</u> DSENO = 59/70 mg/kg p.c./j DMENO = 177/208 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du gain en p.c. (JG 0 à 20, JL 1 à 7), ↑ du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire (femelles F_0) ↓ du p.c. et du gain en p.c. au cours de la gestation, ↓ de la CA et prolifération des voies biliaires; ↓ du poids absolu des testicules (mâles F_1). <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 59/70 mg/kg p.c./j DMENO = 177/208 mg/kg p.c./j D'après une augmentation du nombre de petits mort-nés (F_1) <u>Toxicité pour les petits</u> DSENO : non déterminée DMENO = 70 mg/kg p.c./j D'après une diminution du poids des petits et des portées (F_2).
Toxicité pour la reproduction, par le régime alimentaire, 2 générations Rats Sprague Dawley N[os] de l'ARLA : 1143142 et 1210990	<u>Toxicité pour les parents</u> DSENO = 80/76 mg/kg p.c./j DMENO = 255/228 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du gain en p.c.; ↓ du p.c., ↑ du poids du foie, pigment jaune dans le ligament suspenseur de l'utérus (F_0) et ↓ du gain en p.c. (mâles); ↓ du p.c., ↑ du poids du foie et de la rate de la F_1 (femelles). <u>Toxicité pour la reproduction</u> DSENO = 80/76 mg/kg p.c./j DMENO = 255/228 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du nombre de petits nés et toujours vivants au JPN 1 (F_{1b}), légère ↓ de la taille et du poids des portées (F_{1b}), ↓ du poids des portées (F_{2a} et F_{2b}). <u>Toxicité pour les petits</u> DSENO = 80/76 mg/kg p.c./j DMENO = 255/228 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du nombre des petits nés et toujours vivants au JPN 1 (F_{1b}), légère ↓ de la taille et du poids des portées (F_{1b}), légère ↓ du poids des portées (F_{2a} et F_{2b}), légère augmentation du nombre de petits de faible poids (F_{2b}), cellules sinusoïdales inflammatoires chroniques dans le foie (après le sevrage), ↓ du gain en p.c. (F_{2b}), ↑ du poids relatif du foie; ↓ du p.c. (mâles).
Toxicité sur le plan du développement Rats Sprague Dawley N[os] de l'ARLA : 1142585, 1143143 et 1214826	<u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j DMENO = 3 000 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du p.c. (JG 15), du gain en p.c. et de la CA et ↑ de la consommation d'eau. <u>Toxicité sur le plan du développement</u> DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j DMENO = 3 000 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : ↓ du p.c. fœtal, ↑ du nombre de fœtus anormalement petits, légère dilatation des ventricules du cerveau et de l'espace entre la paroi corporelle et les organes (signes d'immaturité) et ↑ du taux d'ossification incomplète des vertèbres caudales.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Toxicité sur le plan du développement (étude de détermination des doses) Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1227063	Aucune DSENO n'a été établie (étude de détermination des doses). Toxicité maternelle constatée à des doses ≥ 500 mg/kg p.c./j, notamment des signes cliniques de toxicité (coloration verte de la région urogénitale et ↓ de la défécation), ↓ du gain en p.c. et de la CA, ↑ de la mortalité et du nombre d'avortements spontanés. Effets toxiques sur le développement observés à des doses ≥ 500 mg/kg p.c./j, notamment ↓ du p.c. fœtal et ↑ du nombre d'avortements spontanés.
Toxicité sur le plan du développement Lapins blancs néo-zélandais N° de l'ARLA : 1227068	<u>Toxicité maternelle</u> DSENO = 100 mg/kg p.c./j DMENO = 300 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : 1 mort (JG 20), ↓ du gain en p.c. (JG 7 À 19), du p.c. (JG 7 à 10) et de la CA. <u>Toxicité sur le plan du développement</u> DSENO = 300 mg/kg p.c./j DMENO = 500 mg/kg p.c./j D'après les observations suivantes : hernie ombilicale intestinale et oreillette gauche à l'état rudimentaire (1 fœtus), hydrocéphalie (4 fœtus issus de 3 portées distinctes).
Essai de mutation inverse *Salmonella typhimurium* (TA1538 et TA1978), *Escherichia coli* (W3623 Pol- et sauvage) et *Bacillus subtilis* (H17 et M45) N° de l'ARLA : 2126780	Négatifs
Essai de mutation inverse *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538) et *E. coli* (WP-2 uvrA) N° de l'ARLA : 2126773	Négatifs
Aberrations chromosomiques Cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO-K1) N^{os} de l'ARLA : 1143144	Négatifs
Aberrations chromosomiques Cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO-K1) N° de l'ARLA : 1143145	Négatifs

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Synthèse non programmée d'ADN Cellules humaines (HeLaS3) N° de l'ARLA : 2126775	Négatifs
Aberrations chromosomiques Cellules de moelle osseuse de souris ICR N° de l'ARLA : 2126777	Négatifs
Neurotoxicité aiguë (étude de détermination des doses) Rats Wistar N° de l'ARLA : 2050133	Aucune DSENO n'a été établie (étude de détermination des doses). Aucun signe de neurotoxicité.
Neurotoxicité aiguë Rats Wistar N^{os} de l'ARLA : 2126795 et 2050131	DSENO = 2 000 mg/kg p.c./j (DME) Aucun signe de neurotoxicité.
Neurotoxicité par le régime alimentaire, 13 semaines Rats Wistar N^{os} de l'ARLA : 2126797 et 2050134	DSENO = 727/230 mg/kg p.c./j DMENO (mâles) = 1 456 mg/kg p.c./j D'après une ↓ du gain en p.c. et de la CA DMENO (femelles) = 739 mg/kg p.c./j D'après une ↓ du p.c. et du gain en p.c. Aucun signe de neurotoxicité.
Métabolisme, in vitro (différentes souches d'animaux) N° de l'ARLA : 2221847	Sans NADPH : La préparation hépatique de cobayes s'est révélée des plus actives dans le processus de dégradation de la d-*trans*-phénothrine, suivie par celle du chien, du lapin, du rat et de la souris. Chez toutes les espèces à l'étude, le principal métabolite était l'alcool 3-phénoxybenzylique. La formation de quantités moindres d'acide 3- phénoxybenzoïque et d'une quantité à l'état de traces d'acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque a aussi été observée. Avec NADPH : L'ajout de NADPH n'a pas influé sur le taux de dégradation de la d-*trans*-phénothrine, sauf chez le chien, mais il a provoqué une réduction de la quantité d'alcool 3-phénoxybenzylique concomitante à une augmentation de la quantité d'acide 3-phénoxybenzoïque et d'autres métabolites solubles non identifiés. La présence de NADPH n'a pas influé sur la formation d'acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque.

Type d'étude, animal et n° de l'ARLA	Résultats de l'étude
Essai utérotrophique et bioessai de Hershberger, in vivo Rats Sprague Dawley N° de l'ARLA : 2221852	Essai utérotrophique : Aucun effet lié au traitement n'a été observé, que ce soit sous forme de signes cliniques ou d'une modification du p.c., de la CA ou du poids des reins ou de l'utérus. 1 000 mg/kg p.c./j : ↑ du poids du foie. Bioessai de Hershberger : Aucun effet lié au traitement n'a été observé, en présence ou en l'absence de propionate de testostérone, que ce soit au niveau des signes cliniques, du p.c., de la CA, des taux d'androgènes sériques, du poids des reins ou du poids de glandes ou tissus accessoires (régions ventrale et dorsolatérale de la prostate, vésicules séminales avec glandes coagulantes, muscles élévateurs de l'anus et bulbo-caverneux, couronne du gland et glande bulbo-urétrale). ≥ 300 mg/kg p.c./j : ↑ du poids du foie. Négatifs

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique de l'évaluation des risques pour la santé découlant de la d-phénothrine

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	FG[1] ou ME cible
Exposition cutanée à court et à moyen terme	Toxicité par voie cutanée, 21 jours, rats	DSENO = 1 000 mg/kg p.c./j (DME)	100
Ingestion orale accidentelle	Toxicité sur le plan du développement, voie orale (gavage), lapins	DSENO = 100 mg/kg p.c./j (↓ du p.c., du gain en p.c. et de la CA)	100
Cancer	Non requis		

[1] Le facteur global d'évaluation (FG) fait référence à l'ensemble des incertitudes et des facteurs de la *Loi sur les produits antiparasitaires* pris en considération dans les évaluations de l'exposition par le régime alimentaire; la ME renvoie à la ME cible souhaitée pour les évaluations en milieux professionnel et résidentiel.

Tableau 4 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques : comparaison avec les critères de la voie 1 de la politique

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST		Critères d'effet de la matière active
Toxique au sens de la LCPE ou l'équivalent[1]	Oui		Oui
Principalement anthropique[2]	Oui		Oui
Persistante[3]	Sol	Demi-vie ≥ 182 jours	9 jours
	Eau	Demi-vie ≥ 182 jours	Données non accessibles
	Sédiments	Demi-vie ≥ 365 jours	Données non accessibles
	Air	Demi-vie ≥ 2 jours ou données probantes de transport à grande distance	Données non accessibles EPISuite : demi-vie OH = 0,101 jours

Critères de la voie 1 de la PGST	Valeur du critère de la voie 1 de la PGST	Critères d'effet de la matière active
Bioaccumulable[4]	Log $K_{oe} \geq 5$	> 6*
	FBC ≥ 5 000	EPISuite : 338 (niveau trophique supérieur)
	FBA ≥ 5 000	Données non disponibles
Le produit est-il une substance de la voie 1 selon la PGST (répond-il aux quatre critères)?		Non, ce produit ne répond pas aux critères de la voie 1 de la PGST.

[1] Aux fins de l'évaluation initiale des pesticides en regard aux critères de la PGST, tous les pesticides sont considérés comme toxiques ou équivalents à toxiques au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE). S'il y a lieu, l'évaluation des critères de toxicité de la LCPE peut être approfondie (c'est-à-dire si la substance répond à tous les autres critères de la PGST).
[2] Aux termes de la politique, une substance est jugée « principalement anthropique » si, de l'avis des experts, sa concentration dans l'environnement est attribuable en grande partie à l'activité humaine plutôt qu'à des sources naturelles ou à la libération en raison d'un phénomène naturel.
[3] Si un pesticide et un ou plusieurs de ses produits de transformation répondent à un critère de persistance dans un milieu donné (sol, eau, sédiments ou air), alors l'ARLA estime que ces substances répondent au critère de la persistance.
[4] L'ARLA privilégie les données obtenues sur le terrain (comme le facteur de bioaccumulation) à celles obtenues en laboratoire (par exemple, le facteur de bioconcentration), qui sont elles-mêmes préférées aux propriétés chimiques (comme le log K_{oe}).
*Malgré la valeur élevée du log K_{oe}, les études mettent en évidence un taux d'excrétion fécale et urinaire de l'ordre de 94 à 100 % du produit, dans un délai de 7 jours.

Tableau 5 Solutions de remplacement homologuées au Canada pour lutter contre les puces et les tiques et/ou les moustiques chez le chien

Groupe de mode d'action	Matière active		
	Puces	Tiques	Moustiques
1A : Carbamates	Carbaryl Propoxur	Carbaryl Propoxur	
1B : Organophosphates	Tétrachlorvinphos	Tétrachlorvinphos	
3A : Pyréthroïdes, pyréthrines	D-*trans*-alléthrine Perméthrine Pyréthrines Resméthrine	D-*trans*-alléthrine Perméthrine Pyréthrines Resméthrine	Perméthrine Pyréthrines
4A : Néonicotinoïdes	Imidaclopride	Imidaclopride	
7A : Leurres d'hormones juvéniles; analogues	S-méthoprène		
7C : Leurres d'hormones juvéniles; autres	Pyriproxyfène		
19 : Agonistes des récepteurs octopaminergiques		Amitraze	
21 : Inhibiteurs du transport des électrons dans le complexe I de la mitochondrie; autres	Roténone		
Autres	Sels de potassium d'acides gras	Sels de potassium d'acides gras	

Tableau 6 Décisions relatives aux allégations d'utilisation (sur l'étiquette des produits) proposées par le demandeur

a) Allégations d'utilisation acceptables

Allégations acceptables relatives à l'organisme nuisible	Profil d'emploi proposé jugé acceptable			
	Quantité de produit par tube (ml)	Poids du chien (kg)	Âge minimal de l'animal	Délai d'attente entre les traitements
Supprime les puces et les tiques sur les chiens et les chiots pendant une période maximale de 30 jours. Réduit les morsures de moustiques chez les chiens et les chiots pendant une période maximale de 30 jours.	0,65	2,5 à 6	12 semaines	1 mois
	1,3	6 à 14	12 semaines	1 mois
	4,1	14 à 28	12 semaines	1 mois
	5,9	Plus de 28	12 semaines	1 mois

b) Allégation d'utilisation rejetée

L'allégation suivante n'est pas soutenue en raison de l'insuffisance des renseignements sur la valeur :

- Chasse les puces et les tiques sur les chiens et les chiots pendant une période maximale de 30 jours.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
1874106	2010, DACO 3.5.4 & 3.5.5, DACO: 3.5.4, 3.5.5 CBI
1874108	2010, Interim Stability Report, DACO: 3.5.10 CBI
1874109	1999, Product Chemistry Data Requirements, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2, 3.5.1, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9 CBI
1874110	2010, DACO 3, DACO: 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4 CBI
2042411	2011, End-Use Product Manufacturing Process, DACO: 3.2.2 CBI
2042598	2011, Validation of Test Method [CBI Removed] Determination of S-Methoprene and/or Sumithrin in One Spot by HPLC, DACO: 3.4.1 CBI
2042599	2008, GLP Stability Report for Hartz 4-in-l Flea and Tick Drops for Dogs, DACO: 3.5.10 CBI
2042600	2011, Application to Register Hartz Reference 118 End-Use Product, DACO: 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9 CBI
2065316	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI
2097940	2009, Determination of S-Methoprene and/or Sumithrin in Topical Drops by [CBI Removed], DACO: 3.4.1 CBI
2097941	2011, Hartz ULTRA GUARD Plus Flea and Tick Drops for Dogs Determining Product Chemistry Data, DACO: 3.5.11, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9 CBI
2097942	2011, Summary of the Physical/Chemical Properties (PR Notice 98-1), DACO: 3.5.11, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.9 CBI
2097943	2011, Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10, 3.5.14 CBI
2097944	2003, Alternate Names, DACO: 3.5.10, 3.5.14 CBI
2097945	2002, CSF, DACO: 3.5.10,3.5.14 CBI
2107330	2011, Hartz UltraGuard Plus Flea and Tick Drops for Dogs Product Chemistry, DACO: 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.3.1, 3.4.1, 3.4.2, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9 CBI
2065311	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI

2097939	2011, DACO: 3.2.2 Title: Description of the Formulation Process, DACO: 3.2.2 CBI
2065327	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI
2042595	2011, END-USE PRODUCT MANUFACTURING PROCESS, DACO: 3.2.2 CBI
2065038	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI
2065052	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI
2065071	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI
2065276	2011, DACO: 3.5.7 pH, DACO: 3.5.7 CBI

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2222322	1987, Acute oral toxicity of S-2539F in rats, DACO: 4.2.1
1157417	1987, Acute dermal toxicity of S-2539F in rats, DACO: 4.2.2
2126786	1975, Acute & subacute inhalation of S-2539 and S-2539 Forte in mice and rats, DACO: 4.3.7
2126819	1995, An acute (4-hour) inhalation toxicity study of Sumithrin in the rat via whole-body exposure, DACO: 4.2.3
1142183	1988, Primary eye and skin irritation tests with Sumithrin in rabbits, DACO: 4.2.4, 4.2.5
1142184	1988, Skin sensitization test with Sumithrin in guinea pigs, DACO: 4.2.6
1233959	1983, Sumithrin: five week range-finding toxicity study in mice, DACO: 4.3.1
1142584	1991, Sumithrin: Toxicity in dietary administration to rats over 13 weeks, Addendum to Final Report, DACO: 4.3.1
1233961	1983, Sumithrin: Toxicity in dietary administration over 13 weeks in rats, DACO: 4.3.1
1143141	1990, Comments on the six month oral toxicity study of S-2539 Forte (Sumithrin) in rats, DACO: 4.3.1
1227040	1989, Five-day oral toxicity study in female rabbits with Sumithrin, DACO: 4.3.1
2126801, 2126802, 2126804, 2126806	1981, Subchronic toxicity study in dogs, DACO: 4.3.2
1216240	1987, Chronic toxicity study in dogs with Sumithrin T.G., DACO: 4.4.1
1157418	1989, Final Report 21-day dermal toxicity study in rats with Sumithrin T.G., DACO: 4.3.4
1157419	1989, Sumithrin T.G. 90-day inhalation toxicity study in the rat, DACO: 4.3.6

1210991, 1211104, 1236486, 1233957	1987, Sumithrin: Oncogenicity and toxicity study in mice, DACO: 4.4.1, 4.4.2
1211105, 1211106, 1236487	1987, Sumithrin: Combined toxicity and oncogenicity study in rats, DACO: 4.4.1, 4.4.2
1149486	1993, Sumithrin: Combined toxicity and oncogenicity study in rats, Addendum to Final Report Second Addendum to 85/SUM003/0586, DACO: 4.4.2
1166306, 1166307, 1166308	1995, Final Report: Sumithrin combined oncogenicity and toxicity study by dietary administration to F-344 rats for 104 weeks, DACO: 4.4.4
1166309	1995, Final Report: Reproductive effects of Sumithrin administered orally via the diet to Crl:CD VAF/Plus rats for two generations, DACO: 4.5.1
1210990	1986, Sumithrin: Effects upon reproduction performance of rats treated continuously throughout two successive generations, DACO: 4.5.1
1143142	1990, Sumithrin: Effects upon reproduction performance of rats treated continuously throughout two successive generations, First Amendment to 85/SUM009/331, DACO: 4.5.1
1143143, 1214826	1983, Sumithrin: Effects of oral administration upon pregnancy in the rat, DACO: 4.5.2
1142585	1991, Sumithrin: Effects of oral administration upon pregnancy in the rat, Addendum to Final Report, DACO: 4.5.2
1227063	1989, A range-finding teratology study in rabbits with Sumithrin, DACO: 4.5.2
1227068	1989, A teratology study in rabbits with Sumithrin, DACO: 4.5.2
2126780	1975, Mutagenicity of some synthetic pyrethroids, bacterial test systems, DACO: 4.5.8
2126773	1981, Gene mutation test of Sumithrin in bacterial system, DACO: 4.5.4
1143144	1987, Sumithrin: In vitro chromosomal aberration test of S-2539F in Chinese Hamster Ovary cells, DACO 4.5.4
1143145	1989, An in vitro cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in Chinese Hamster Ovary cells with Sumithrin, DACO: 4.5.4
2126775	1984, Unscheduled DNA synthesis in Human cells cell line: HeLa S3, DACO: 4.5.8
2126777	1981, In vivo chromosomal aberration test of Sumithrin on bone marrow cells of mice, DACO: 4.5.7
2050133	2008, Acute oral peak effect study in rat, DACO: 4.5.12
2126795, 2050131	2008, Acute oral neurotoxicity (gavage) study in rats, DACO: 4.5.12
2126797, 2050134	2010, 13-week oral neurotoxicity (feeding) study in rats, DACO: 4.5.13
1874099	1999, Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method), DACO: 4.6.6
1874100	1999, Primary Skin Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.5
1874101	1999, Primary Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4
1874102	2010, DACO 4.6.3 Acute Inhalation Waiver, DACO: 4.6.3

1874103	1999, Acute Dermal Toxicity Study in Rabbits - Limit Test, DACO: 4.6.2
1874104	1999, Acute Oral Toxicity Study in Rats - Limit Test, DACO: 4.6.1
1874090	1999, Domestic Animal Safety Study of a Monthly Stripe-On Formula in Adult Beagles, DACO: 4.9
1874092	1999, Tolerance of a Monthly Stripe-On Formula Containing Adulticide and IGR in Pups, DACO: 4.9

3.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
1874111	2009, A Study to Measure the Efficacy of an Adulticide/IGR Product Against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs, DACO: 10.2.3.3
1874112	2009, A Study to Measure the Efficacy of an Adulticide/IGR Product Against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs, DACO: 10.2.3.3
1874113	1999, A Study to Evaluate the Repellent Activity of an Adulticide/IGR Product Against Adult Ticks and Fleas on Dogs, DACO: 10.2.3.3
1874114	2009, Efficacy Studies - Summaries, DACO: 10.2.3.1
1874115	2010, 10.2.1: Mode of Action and 10.2.2: Description of Pest Problem, DACO: 10.2.1, 10.2.2
1874116	2010, Efficacy Summary, DACO: 10.1
2042583	1999, A Study to Evaluate the Repellent Activity of an Adulticide/IGR Product Against Adult Ticks and Fleas on Dogs, DACO: 10.2.3.2(C)
2042586	2000, A Study to Measure the Efficacy of An Adulticide IGR Product against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs with Weekly Immersion in Water, DACO: 10.2.3.2(C)
2042587	2009, A Study to Measure the Efficacy of an Adulticide/IGR Product Against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs, DACO: 10.2.3.2(C)
2042588	2009, A Study to Measure the Efficacy of an Adulticide/IGR Product Against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs, DACO: 10.2.3.2(C)
2042589	2011, A Study to Measure the Efficacy of an Adulticide/IGR Product Against Flea Egg Hatch and Adult Fleas and Ticks on Dogs 15 lbs and Under, DACO: 10.2.3.2(C)
2042590	2000, Efficacy of an Experimental Stripe-On Formulation of TS# 11538 Administered Topically to Dogs Greater than 60 Pounds of Body Weight Infested with the Cat Flea (*Ctenocephlides felis*) and the Brown Dog Tick (*Rhipicephalus sanguineus*, DACO: 10.2.3.2(C)
2042591	2011, Rationale for accepting efficacy data for *Rhipicephalus sanguineus* vs. *Dermacentor variabilis*, DACO: 10.2.3.2(C)
2042592	2011, Translocation as a Mechanism for Avoiding Environmental Effects on Degradable Technical AI, DACO: 10.2.3.2(C)
2042593	2011, Weight Class Dosage Verification, DACO: 10.2.3.2(C)
2042594	2011, Non-Safety Adverse Effects, DACO: 10.3.2
2089509	2000, Laboratory Test Report, DACO: 10.2.3.3(C)
2089510	2003, Certificate of Analysis, DACO: 10.2.3.3(C)
2157785	2012, Correspondence – Recommendation for Revising Dosage and Weight Classes, DACO: 0.8

B. Autres documents consultés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
2221847	Miyamoto, J., T. Suzuki and C. Nakae. 1974. Metabolism of phenothrin or 3-Phenoxybenzyl d-trans-chrysanthemumate in mammals, Pesticide Biochemistry and Physiology, 4: 438-450, DACO: 4.8
2221852	Yamada, T., S. Ueda, K. Yoshioka, S. Kawamura, T. Seki, Y. Okuno and N. Mikami. 2003. Lack of estrogenic or (anti-)androgenic effects of d-phenothrin in the uterotrophic and Hershberger assays, Toxicology, 186: 227-239, DACO: 4.8
2044650	Kaneko, H., H. Ohkawa and J. Miyamota. 1981. Absorption and Metabolism of Dermally Applied Phenothrin in Rats, J. Pesticide Science, 6: 169-182. DACO : 5.8